

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 22 mars 2000 (22.03.00)	
Demande internationale no PCT/FR99/01871	Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM9811PCT
Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 juillet 1999 (29.07.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 31 juillet 1998 (31.07.98)
Déposant CHEVALIER, Michel	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

07 février 2000 (07.02.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Ellen Moyse no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

SCHAEFFER, Nathalie
Pasteur Mérieux Sérums & Vaccins
Direction de la Propriété
Intellectuelle
2, Avenue Pont Pasteur
F-69007 Lyon
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 22 mars 2000 (22.03.00)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM9811PCT	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR99/01871	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 juillet 1999 (29.07.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:	
<input type="checkbox"/> le déposant	<input type="checkbox"/> l'inventeur <input checked="" type="checkbox"/> le mandataire <input type="checkbox"/> le représentant commun
Nom et adresse GROS, Florent Pasteur Mérieux Sérums & Vaccins 58, avenue Leclerc F-69007 Lyon FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone +33 4 72 73 70 97
	no de télécopieur +33 4 72 73 78 50
	no de téléimprimeur
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:	
<input checked="" type="checkbox"/> la personne <input checked="" type="checkbox"/> le nom <input checked="" type="checkbox"/> l'adresse <input type="checkbox"/> la nationalité <input type="checkbox"/> le domicile	
Nom et adresse SCHAEFFER, Nathalie Pasteur Mérieux Sérums & Vaccins Direction de la Propriété Intellectuelle 2, Avenue Pont Pasteur F-69007 Lyon FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone +33 4 37 37 70 50
	no de télécopieur +33 4 37 37 78 50
	no de téléimprimeur
3. Observations complémentaires, le cas échéant:	
4. Une copie de cette notification a été envoyée:	
<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés
<input checked="" type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Ellen Moyse no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

SCHAEFFER, Nathalie
Aventis Pasteur
Direction de la Propriété
Intellectuelle
2, avenue pont Pasteur
F-69007 Lyon
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 03 avril 2000 (03.04.00)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire NS/MH20017	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR99/01871	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 juillet 1999 (29.07.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:		
<input checked="" type="checkbox"/> le déposant	<input type="checkbox"/> l'inventeur	<input type="checkbox"/> le mandataire <input type="checkbox"/> le représentant commun
Nom et adresse PASTEUR MERIEUX SERUMS ET VACCINS 58, avenue Leclerc F-69007 Lyon FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> la personne	<input checked="" type="checkbox"/> le nom	<input checked="" type="checkbox"/> l'adresse <input type="checkbox"/> la nationalité <input type="checkbox"/> le domicile
Nom et adresse AVENTIS PASTEUR 2, avenue pont Pasteur F-69367 Lyon Cedex 07 FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	
3. Observations complémentaires, le cas échéant:		
4. Une copie de cette notification a été envoyée:		
<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés	
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés	
<input checked="" type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:	

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé: R. Raissi
no de télécopieur (41-22) 740.14.35	no de téléphone (41-22) 338.83.38

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire PM9811PCT	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 99/01871	Date du dépôt international(jour/mois/année) 29/07/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 31/07/1998
Déposant PASTEUR MERIEUX et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 99/01871

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C12N15/49 C07K14/16 A61K39/21 G01N33/68

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K A61K C12N G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>WYATT R ET AL: "The antigenic structure of the HIV gp120 envelope glycoprotein 'see comments!'"</p> <p>NATURE, (1998 JUN 18) 393 (6686) 705-11.</p> <p>JOURNAL CODE: NSC. ISSN: 0028-0836., XP002101350</p> <p>ENGLAND: United Kingdom</p> <p>page 710, colonne de gauche, alinéa 2 - dernier alinéa</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-6



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 octobre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/10/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fuhr, C

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>J.P. MOORE AND J. BINLEY: "Envelope's letters boxed into shape"</p> <p>NATURE, vol. 393, no. 6686, 18 juin 1998 (1998-06-18), pages 630-631, XP002101351 LONDON GB page 631, colonne de gauche, alinéa 4 -colonne du milieu, alinéa 2</p> <p>---</p>	1-6
X	<p>WO 94 00557 A (CENTRE NAT RECH SCIENT ; PASTEUR MERIEUX SERUMS VACC (FR); MADJAR J) 6 janvier 1994 (1994-01-06) cité dans la demande page 8, ligne 24 -page 9, ligne 13; revendications; exemples</p> <p>---</p>	1-5, 10
A	<p>LU M ET AL: "A trimeric structural domain of the HIV-1 transmembrane glycoprotein." NATURE STRUCTURAL BIOLOGY, (1995 DEC) 2 (12) 1075-82. JOURNAL CODE: B98. ISSN: 1072-8368., XP002101352 United States cité dans la demande page 1080, colonne de gauche, alinéa 3 -page 1081, colonne de gauche, alinéa 3</p> <p>---</p>	1
P, A	<p>WO 99 16883 A (DANA FARBER CANCER INST INC) 8 avril 1999 (1999-04-08) revendications; figure 1; exemples</p> <p>-----</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01871

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9400557 A	06-01-1994	FR 2692898 A AU 4504793 A	31-12-1993 24-01-1994
W0 9916883 A	08-04-1999	AU 9678598 A	23-04-1999

16
T

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 09 NOV 2000

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire NS/MH20017	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/01871	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29/07/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 31/07/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/49		
Déposant AVENTIS PASTEUR et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent 2 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 07/02/2000	Date d'achèvement du présent rapport 07. 11. 00
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Bladier, C  N° de téléphone +49 89 2399 7306

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/01871

I. Bas du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-15 version initiale

Revendications, N°:

1-10 reçue(s) le 27/07/2000 avec la lettre du 21/07/2000

Dessins, feuilles:

1/1 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

voir feuille séparée

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/01871

V. Déclaration mentionnée dans l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 8, 9
	Non : Revendications 1-7, 10
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

Concernant le point I

Base du rapport

4. Observations complémentaires

Les modifications introduites avec la lettre du 21.07.2000 n'étendent pas l'objet de la demande au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée; elles sont donc conformes à l'Article 34(2)(b) PCT.

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Documents cités

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: WO 94 00557 A, (1994)
- D2: J.P. MOORE AND J. BINLEY: 'Envelope's letters boxed into shape' NATURE, (1998), 393(6686), p 630-631
- D3: WYATT R *et al.*: 'The antigenic structure of the HIV gp120 envelope glycoprotein' NATURE, (1998), 393 (6686), p705-711.

Nouveauté - Article 33(2) PCT

1. Les revendications 1-4 se rapportent à une glycoprotéine (GP) ayant une capacité d'adhésion au CD4, une affinité avec un anticorps anti-gp120 capable de neutraliser *in vitro* l'infection de cellules HIV, une affinité avec un anticorps anti-gp41, une forme trimérique dépourvue de ponts disulfures inter-chaînes. Cette glycoprotéine se caractérise également par le fait qu'elle est composée de tout ou partie de la gp160, qu'elle comprend moins de 50% d'autres contaminants protéiques et que sa capacité d'adhésion au CD4 est au moins identique à celle d'une gp120 d'un HIV infectieux. Les revendications 5-10 concernent un vaccin, et un procédé d'obtention de ladite glycoprotéine ainsi

que son utilisation pour la mise en oeuvre d'une méthode de diagnostic *in vitro* d'infections causées par HIV.

2. Le document D1 a pour objet un procédé d'obtention de protéines oligomériques permettant de maintenir leur forme oligomérique (voir page 1 lignes 8-22). L'invention vise notamment l'obtention de la gp41, partie transmembranaire de la glycoprotéine d'enveloppe de HIV-1, sous une forme trimérique de 120 kDa (voir page 3 lignes 3-7, page 7 lignes 15-26). Ce procédé comprend une première étape de lyse de cellules au moyen de deux molécules amphipatiques et une deuxième étape de purification (voir page 4 lignes 6-16, page 4 ligne 36 à page 6 ligne 37, page 8 lignes 1-21).

Le document D2 fait référence à la glycoprotéine gp160 du HIV-1 (voir page 631, colonne de gauche, dernier paragraphe). Les auteurs commentent les travaux de cristallographie effectués par Wyatt R *et al.* sur la gp120 (voir D3) et concluent que le complexe gp120-gp41 devrait exister sous forme trimérique (voir page 631, colonne de gauche, dernier paragraphe, lignes 1-4). Toutefois, aucun procédé permettant la préparation ou l'isolement du complexe gp120-gp41 sous forme trimérique n'est décrit dans D2.

Le document D3 décrit la structure d'un complexe tertiaire cristallisé constitué de la gp120 du HIV-1 liée au récepteur CD4 et au fragment Fab de l'anticorps 17b dirigé contre un épitope de CD4i. Une tentative pour relier cette structure aux propriétés antigéniques de la gp120 est présentée. Aucune référence n'est faite quant à l'obtention de la glycoprotéine gp160 sous forme trimérique.

3. Aucune des caractéristiques des **revendications 1-10** n'est pas trouvée dans l'état de la technique mis à la disposition de l'IPEA; par conséquent, l'objet de ces revendications est nouveau conformément à l'Article 33(2) PCT.

Activité inventivité - Article 33(3) PCT

1. L'objet des revendications 1-4 n'implique pas une activité inventive telle que définie par l'Article 33(3) PCT et ce pour la raison suivante:

Le document D1, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet des revendications 1-4, décrit l'obtention de la glycoprotéine gp41 du HIV sous forme d'un trimère de 120 kDa (voir page 3 lignes 3-7, page 7 lignes 15-26, pages 14-16 'Résultats').

Par conséquent, l'objet de la présente demande diffère de l'objet de D1 en ce que la glycoprotéine trimérique isolée est la gp160 du HIV au lieu d'être la gp41 du HIV.

Le seul problème qui découle de cette différence est donc de fournir une glycoprotéine du HIV trimérique alternative à celle isolée dans D1.

La solution à ce problème proposée par la présente demande est d'isoler la glycoprotéine trimérique gp160 du HIV.

D'après l'état de la technique, l'homme de métier sait que le gène *env* du HIV code pour les glycoprotéines gp160, gp120 et gp41 (voir 'Etat de la technique' de la présente demande). Il sait également que l'isolement de ces protéines sous leur forme oligomérique native est très importante pour la réalisation d'anticorps capables de neutraliser l'infection de cellules par HIV (voir page 3 lignes 10-20 de la présente demande). Par ailleurs, il est spécifié dans D1 (voir page 7 lignes 21-23) que le procédé utilisé pour isoler la gp41 est applicable à l'isolement des autres produits du gène *env* du HIV. L'IPEA considère donc qu'il serait évident pour l'homme de métier d'essayer d'isoler, au moyen du procédé décrit dans D1, un de ces autres produits, par exemple la gp160. Une telle démarche, alliant l'enseignement de D1 et des techniques de biochimie classiques bien connues de l'homme du métier, ne devrait pas présenter de difficultés telles que l'espérance de réussite se révèle être infondée. En conséquence, l'objet des **revendications 1-4** n'implique pas d'activité inventive telle que définie par l'Article 33(3) PCT.

2. L'utilisation du trimère gp160 pour la mise en oeuvre d'un vaccin et d'une méthode de diagnostic *in vitro* d'infections causées par HIV relève de démarches techniques de routine qui ne peuvent être considérées comme impliquant une activité inventive qu'en combinaison avec une glycoprotéine

gp160 nouvelle et inventive. En conséquence, l'objet des **revendications 5, 6 et 10** n'implique pas une activité inventive telle que définie par l'Article 33(3) PCT).

3. Le procédé d'obtention de protéines oligomériques décrit dans D1 comprend une première étape de lyse de cellules au moyen de deux molécules amphipatiques (l'une pouvant être le détergent ionique SDS) et une deuxième étape de purification (voir page 3 lignes 20-30, page 4 lignes 6-16, page 6, page 8 lignes 1-21). Ce procédé diffère du procédé de la présente demande en ce qu'il a pour but d'éviter la dissociation des protéines. En effet, dans la présente demande, le procédé consiste en deux étapes, la première étant une dissociation et la seconde un réassemblage. Cette méthode est réalisée au moyen de l'utilisation successive de deux détergents, le premier étant ionique et le second neutre. Une revendication de procédé définie par cette caractéristique technique essentielle est considérée comme impliquant une activité inventive (Article 33(3) PCT). Cependant, la revendication 7 dans sa présente forme, comprend l'expression 'et/ou'. Cette option n'est pas couverte par la description (voir 'Exemples') et donc l'IPEA considère que le problème sous jacent n'est pas résolu par l'utilisation d'un détergent ionique ou d'un détergent neutre. En réalité l'invention est contenue dans les **revendications 8 et 9**. Par conséquent, la **revendication 7** devrait être supprimée.

Concernant le point VIII

Observations relatives à la demande internationale

1. La **revendication 6** a pour objet un vaccin, elle ne peut donc être dépendante de la revendication 4 qui a pour objet une glycoprotéine (Article 6 PCT).
2. L'origine de l'anticorps IAM5F3 (voir description page 13 ligne 37) doit être précisée.

WO 00/08167

16

PCT/FR99/01871

Revendications

1. Glycoprotéine recombinante purifiée répondant aux propriétés suivantes :

- 5 a) une capacité d'adhésion au CD4 ;
- b) une affinité avec un anticorps anti-gp120 capable de neutraliser *in vitro* l'infection de cellules par HIV;
- c) une affinité avec un anticorps anti-gp41 ;
- 10 d) une forme trimérique dépourvue de ponts disulfures inter-chaines.

2. Glycoprotéine selon la revendication 1, caractérisée en ce que la glycoprotéine est composée de tout ou partie de la gp160.

3. Glycoprotéine selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend moins
15 de 50% d'autres contaminants protéiques.

4. Glycoprotéine selon la revendication 1, caractérisée en ce que la capacité
d'adhésion au CD4 est au moins identique à celle d'une gp120 d'un HIV
infectieux.

5. Vaccin comprenant la glycoprotéine purifiée selon la revendication 1, et un
adjuvant.

6. Vaccin selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il contient comme antigène de
25 surface du HIV uniquement la glycoprotéine selon la revendication 1.

7. Procédé d'obtention d'une glycoprotéine selon la revendication 1, dans lequel on
exprime, aux moyen de techniques de recombinaison génétique, une glycoprotéine
répondant aux propriétés a), b) et c) énoncées à la revendication 1, on la purifie, et
30 on la soumet à des étapes impliquant au moins un agent réducteur, un détergent
ionique et/ou un détergent neutre dans des conditions telles que l'on obtient une
glycoprotéine répondant aux conditions énoncées à la revendication 1.

8. Procédé selon la revendication ⁷~~6~~, caractérisé en ce qu'on soumet la glycoprotéine
purifiée successivement à un agent réducteur, à un agent d'alkylation, à un agent
35 oxydant, à un détergent ionique, et à une dialyse contre un détergent neutre.

WO 00/08167

17

PCT/FR99/01871

9. Procédé selon la revendication ⁷ 8, caractérisé en ce qu'on soumet la glycoprotéine purifiée successivement à un détergent ionique, à un agent réducteur, à un agent oxydant, et à une dialyse contre un détergent neutre.
- 5 10. Utilisation de la glycoprotéine selon la revendication 1 dans la mise en œuvre d'une méthode de diagnostic *in vitro* d'infections causées par HIV.

09/17/4659
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference NS/MH20017	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/01871	International filing date (day/month/year) 29 July 1999 (29.07.99)	Priority date (day/month/year) 31 July 1998 (31.07.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/49		
Applicant AVENTIS PASTEUR		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 07 February 2000 (07.02.00)	Date of completion of this report 07 November 2000 (07.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/01871

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-15, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-10, filed with the letter of 21 July 2000 (21.07.2000),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

See Separate Box

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

I.4

The amendments submitted with the letter of 21.07.2000 do not cause the subject matter of the application to be extended beyond the content of the application as originally filed. Therefore, they comply with PCT Article 34(2)(b).

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	8, 9	YES
	Claims	1-7, 10	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO 94 00557 A (1994)

D2: J. P. MOORE AND J. BINLEY: 'Envelope's letters boxed into shape', NATURE, (1998), 393(6686), pages 630-631

D3: WYATT R et al.: 'The antigenic structure of the HIV gp120 envelope glycoprotein', NATURE, (1998), 393(6686), pages 705-711

Novelty (PCT Article 33(2))

1. Claims 1-4 relate to a glycoprotein (GP) having a capacity for adhesion to CD4, an affinity with an anti-gp120 antibody capable of neutralising HIV cell infection *in vitro*, an affinity with an anti-gp41 antibody, a trimeric form devoid of disulphide bridges between chains. The glycoprotein is also characterised in that it consists of all or part of gp160, in that it includes less than 50 % of other protein contaminants, and in that its capacity for adhesion to CD4 is at least as great as that of an infectious HIV gp120. Claims 5-10 relate to a vaccine and a method for preparing said

glycoprotein, as well as the use thereof for carrying out a method for the *in vitro* diagnosis of HIV-mediated infections.

2. Document D1 relates to a method for preparing oligomeric proteins whereby the oligomeric form thereof may be maintained (see page 1, lines 8-22). In particular, the invention relates to preparing gp41, a transmembrane portion of the HIV-1 envelope glycoprotein, in a 120 kDa trimeric form (see page 3, lines 3-7, page 7, lines 15-26). This method includes a first step of cell lysis using two amphipathic molecules, and a second step of purification (see page 4, lines 6-16, page 4, line 36 to page 6, line 37, page 8, lines 1-21).

Document D2 refers to HIV-1 glycoprotein gp160 (see page 631, left-hand column, last paragraph). The authors discuss the crystallography work carried out by Wyatt R. *et al.* on gp120 (see D3) and conclude that the gp120/gp41 complex should exist in trimeric form (see page 631, left-hand column, last paragraph, lines 1-4). However, no method for preparing or isolating the gp120/gp41 complex in trimeric form is described in D2.

Document D3 describes the structure of a crystallised tertiary complex consisting of HIV-1 gp120 bound to the CD4 receptor and the Fab fragment of antibody 17b directed against a CD4i epitope. An attempt to link this structure to the antigenic properties of gp120 is set forth. There is no reference to the preparation of glycoprotein gp160 in trimeric form.

3. None of the features in **claims 1-10** is found in the prior art made available to the IPEA. Therefore, the subject matter of these claims is novel (PCT Article 33(2)).

Inventive step (PCT Article 33(3))

1. The subject matter of claims 1-4 does not involve an inventive step as defined by PCT Article 33(3), for the following reason:

Document D1, which is considered to be the prior art closest to the subject matter of claims 1-4, describes the preparation of HIV glycoprotein gp41 in the form of a 120 kDa trimer (see page 3, lines 3-7, page 7, lines 15-26, pages 14-16, 'Results').

Therefore, the subject matter of the present application differs from that of D1 in that the isolated trimeric glycoprotein is HIV gp160 instead of HIV gp41.

The only problem arising from this difference is therefore that of providing an alternative trimeric HIV glycoprotein to the one isolated in D1.

The solution to this problem, as proposed in the present application, involves isolating trimeric HIV glycoprotein gp160.

A person skilled in the art aware of the prior art knows that the HIV env gene codes for glycoproteins gp160, gp120 and gp41 (see 'Prior art' in the present application), and that isolating these proteins in the native oligomeric form thereof is

very important for achieving antibodies capable of neutralising cell infection by HIV (see page 3, lines 10-20 of the present application).

Furthermore, it is specified in D1 (see page 7, lines 21-23) that the method used to isolate gp41 can also be used to isolate other products of the HIV *env* gene. Therefore, the IPEA considers that it would be obvious for a person skilled in the art to attempt to isolate one of these other products, for example gp160, using the method described in D1. Such an approach, based on a combination of the teaching of D1 and conventional biochemical techniques well known to persons skilled in the art, should not involve any difficulty so great that the expectation of success would prove to be unfounded. Therefore, the subject matter of **claims 1-4** does not involve an inventive step as defined by PCT Article 33(3).

2. The use of trimer gp160 to implement a vaccine and a method for the *in vitro* diagnosis of HIV-mediated infections involves routine technical measures that cannot be considered to involve an inventive step unless they are combined with a novel and inventive glycoprotein gp160. Therefore, the subject matter of **claims 5, 6 and 10** does not involve an inventive step as defined by PCT Article 33(3).
3. The method for preparing oligomeric proteins described in D1 includes a first step of cell lysis using two amphipathic molecules (one of which can be ionic detergent SDS), and a second step of purification (see page 3, lines 20-30, page 4, lines 6-16, page 6, page 8, lines 1-21). This method differs from that of the present application in that

it is intended to prevent protein dissociation. Indeed, in the present application, the method comprises two steps, the first being a dissociation step while the second is a reassembly step. This method is carried out by means of the use, one after the other, of two detergents of which the first is ionic and the second neutral. A method claim defined by this essential technical feature is considered to involve an inventive step (PCT Article 33(3)). However, claim 7 in its present form includes the expression "and/or". This option is not covered by the description (see 'Examples'), and the IPEA therefore considers that the underlying problem has not been solved by the use of an ionic detergent or a neutral detergent. In fact, the invention is contained in **claims 8 and 9**. It follows that **claim 7** should be deleted.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. **Claim 6** relates to a vaccine and thus cannot be dependent on claim 4, which relates to a glycoprotein (PCT Article 6).
2. The origin of antibody IAM5F3 (see page 13, line 37 of the description) should be specified.